

УДК 616-006.484-08-059

В.В. Синайко¹, Н.А. Артемова¹, Т.Л. Юркинович², П.М. Бычковский³, К.А. Фроленков⁴**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ТЕМОБЕЛ И ТЕМОДАЛ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ (GRADE III–IV) ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**¹ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь²Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», Минск, Республика Беларусь³Учебно-научно-производственное республиканское унитарное предприятие «Унитехпром БГУ», Минск, Республика Беларусь⁴Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты», Минск, Республика Беларусь**Контактная информация**

Синайко Валерий Васильевич, заведующий радиологическим отделением № 2

адрес: 223040, Республика Беларусь, Минский район, а/г Лесной, ГУ РНПЦО и МР им. Н.Н. Александрова, тел.: +375 29 692 28 32

e-mail: sinaikavv@gmail.com

Статья поступила 28.01.2015, принята к печати 27.04.2015.

Резюме

В открытом ретроспективном сравнительном клиническом исследовании у 90 пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга в рамках послеоперационного курса химиолучевой терапии в суммарной очаговой дозе 50–60 Гр изучена эффективность препаратов Темобел производства РУП «Белмедпрепараты» и Темодал производства «Schering-Plough» (представительство АО «Schering-Plough Central East AG»). Сравнимые группы, состоящие из 45 пациентов каждая, были полностью сопоставимы по прогностическим факторам, влияющим на результаты лечения. Медиана выживаемости, 1- и 3-летняя общая выживаемость при использовании в схеме комбинированного лечения препарата Темобел составила 20 мес., 72,7±6,7% и 23,7±9,5%, а препарата Темодал – 17 мес., 77,8±6,2% и 30,3±7,0% соответственно (P=0,935). В то же время медиана выживаемости без прогрессирования и 1- и 3-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания при использовании препаратов Темобел и Темодал составила 12 мес., 51,0±7,5%, 21,3±6,4% и 11 мес., 49,3±7,6%, 15,5±5,7% соответственно (P=0,814). Статистически значимых различий в выживаемости пациентов в сравниваемых группах установлено не было.

Ключевые слова: высокозлокачественные глиомы, химиолучевая терапия, Темобел, Темодал.V.V. Sinaiko¹, N.A. Artemova¹, T.L. Yurkshtovich², P.M. Bychkovsky³, K.A. Frolenkov⁴**COMPARATIVE EFFICACY OF TEMOBEL AND TEMODAL DRUGS IN MULTIMODALITY TREATMENT OF HIGH-GRADE (III–IV) GLIAL BRAIN TUMORS**¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus²Belorussian State University, Research Institute for physical chemikal Problem, Minsk, Belarus³Educational and Scientific Production Republican Unitary Enterprise «Unitehprom BSU», Minsk, Belarus⁴Republican unitary production enterprise Belmedpreparaty, Minsk, Belarus**Abstract**

An open-label, retrospective comparative clinical trial evaluated the efficacy of Temobel (RUP Belmedpreparaty) and Temodal (Schering-Plough, the Office of the Joint-Stock Company «Schering-Plough Central East AG») in 90 patients with high-grade (III–IV) glial brain tumors within a postoperative chemoradiotherapy course (a total target dose of 50–60 Gy). The compared groups, 45 patients in each, were fully matchable in prognostic factors affecting treatment outcomes. Median survival, 1- and 3-year overall survivals with Temobel in the combination treatment scheme were 20 months, 72.7±6.7% and 23.7±9.5%, whereas with Temodal they were 17 months, 77.8±6.2% and 30.3±7.0% respectively (P=0.935). Meanwhile, progressive-free median survival and progressive-free 1- and 3-year survival with Temobel and Temodal were 12 months, 51.0±7.5%, 21.3±6.4% and 11 months, 49.3±7.6%, 15.5±5.7% respectively (P=0.814). No statistically significant differences were found in the survival of patients in the compared groups.

Key words: high-grade gliomas, chemoradiotherapy, Temobel, Temodal.

Введение

Высококвалифицированные глиальные опухоли головного мозга (Grade III–IV), и в первую очередь глиобластома, являются самыми частыми и наиболее агрессивными формами первичных опухолей головного мозга у взрослых, насчитывающими 2–3 случая на 100 000 населения Европы и Северной Америки [12; 19]. За последние 50 лет регистрируется постоянный рост заболеваемости глиобластомой в сочетании с увеличением смертности от этого заболевания, причем рост заболеваемости напрямую не связан только с повсеместным внедрением КТ и МРТ исследований для диагностики этого заболевания [7; 10; 12; 15]. В Республике Беларусь по данным, сформированным на основе первичной обращаемости пациентов за медицинской помощью, показатель заболеваемости всеми видами глиальных опухолей составляет 3,9 на 100 000 населения, причем глиобластома (Grade IV) и анапластические глиомы (Grade III) составляют соответственно около 59,5 % и 12,9 % от их общего количества [4].

Проблема эффективного лечения высокозлокачественных глиальных опухолей головного мозга в настоящее время далека от своего решения. Ведущим в лечении глиом остается хирургический метод, а в ряде рандомизированных исследований статистически значимо была доказана эффективность стандартной (разовая очаговая доза (РОД) 1,8–2Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 54–60Гр) послеоперационной лучевой терапии [7; 8]. Однако глиомы головного мозга относятся к радиорезистентным новообразованиям: в работе Р. Bouchard на материале 63 аутопсий не было зарегистрировано ни одного случая полного исчезновения клеток глиальной опухоли после облучения [9]. В связи с этим, попытки улучшения результатов лучевой терапии путем увеличения СОД или использования различных вариантов фракционирования дозы облучения не дали клинически значимых результатов. Комбинация хирургического и лучевого методов лечения высокозлокачественных опухолей головного мозга (Grade III–IV) обеспечивала медиану выживаемости не более 9–12 месяцев при мультиформной глиобластоме и 36 месяцев при анапластических формах глиом [5; 13; 14].

Новые возможности в лечении глиобластом открылись в связи с синтезом 4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентаазобицикло [4,3,0]нона-2,7,9-триен-9-карбоксамид (темозоломид) и созданием на его основе готовой лекарственной формы – препарата Темодал (производитель – фирма «Schering-Plough»), зарегистрированного для лечения злокачественных глиом. Отличительной особенностью этого препарата, выгодно отличающей его от большинства противоопухолевых агентов, является пенетрация через гематоэнцефалический барьер. Изучение этого свойства было предпринято при использовании разных доз препарата (75 мг/м² в сутки и 200 мг/м² в сутки) с определением уровня препарата в плазме и спинномозговой жидкости через 1,5–6 ч после приема. В пересчете на сред-

нюю дозу 200 мг/м² в сутки отношение концентрации Темодала в спинномозговой жидкости к концентрации его в плазме составляет 29,4 %, а спустя 4 часа увеличивается до 40 % с достижением плато (равновесия). Это свидетельствует о том, что Темодал легко проникает через гематоэнцефалический барьер и может использоваться в лечении опухолей головного мозга [6].

Эффективность Темодала при злокачественных глиомах вначале была установлена в нескольких исследованиях II фазы, а затем окончательно подтверждена в результате рандомизированного многоцентрового исследования, организованного Европейской организацией по исследованию и терапии рака (EORTC) и отделом клинических исследований Национального института рака Канады (NCIC). Было показано, что послеоперационная химиолучевая (с использованием темозоломида) терапия пациентов с глиобластомой в сравнении с только послеоперационной лучевой терапией повышает медиану выживаемости и 5-летнюю выживаемость пациентов с 12,1 мес. до 14,6 мес. и с 1,9 % до 9,8 % соответственно ($p < 0,0001$) [16; 17]. После публикации данных этого исследования использование темозоломида в программах лечения пациентов с высокозлокачественными глиомами головного мозга стало стандартом во всех онкологических клиниках мира [8; 18].

В связи с потребностью внутреннего рынка страны в современных эффективных лекарственных препаратах, в Учреждении образования Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем» (НИИ ФХП БГУ) разработана технология получения, а на УП «Унитехпром БГУ» освоена технология производства фармацевтической субстанции темозоломида [3]. С 2010 г. на РУП «Белмедпрепараты» разработана и освоена технология получения готовой лекарственной формы противоопухолевого препарата Темобел из отечественной субстанции, являющейся дженериком оригинального препарата Темодал производства фирмы «Schering-Plough», а с 09.2011 г. началось клиническое использование этого препарата в Республике Беларусь.

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность препаратов Темобел (капсулы) производства РУП «Белмедпрепараты» и Темодал (капсулы) производства «Schering-Plough» в комплексном лечении пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга по критерию 3-летней выживаемости пациентов.

Материалы и методы

В проводимое на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» открытое ретроспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование включено 90 пациентов (42 женщины и 48 мужчин в возрасте от 19 до 70 лет) с впервые выявленными опухолями головного мозга.

Таблица 1

Данные пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга

Параметр		Темобел, n=45	Темодал, n=45	Статистическая значимость
Морфология	Анапластическая астроцитома (Grade III)	11 (24,4%)	11 (24,4%)	p=1,000
	Глиобластома (Grade IV)	34 (75,6%)	34 (75,6%)	p=1,000
Шкала Карновского	50–60%	1 (2,2%)	3 (6,7%)	p=0,616
	≥70%	42 (93,3%)	41 (91,1%)	p=1,000
	Не определено	2 (4,4%)	1 (2,2%)	p=1,000
Возраст	<50 лет	17 (37,8%)	18 (40%)	p=1,000
	50–60 лет	20 (44,4%)	18 (40%)	p=0,831
	>60 лет	8 (17,8%)	9 (20%)	p=1,000
	Среднее значение, лет	50,5±1,7	51,3±1,7	p=0,741
Результаты операции	Полное (тотальное) удаление опухоли	17 (37,8%)	18 (40%)	p=1,000
	Неполное удаление опухоли	25 (55,6%)	27 (60%)	p=0,831
	Биопсия	1 (2,2%)	0 (0%)	p=1,000
	Не определено	2 (4,4%)	0 (0%)	p=0,494
СОД лучевой терапии	50–52 Гр	4 (8,9%)	5 (11,1%)	p=1,000
	54–58 Гр	20 (44,4 %)	13 (28,9 %)	p=0,189
	60 Гр	21 (46,7 %)	27 (60,0 %)	p=0,291
	Среднее значение, Гр	56,9±0,5	57,7±0,5	p=0,255
Суммарная доза темозоломида	2000–3000 мг	26 (57,8%)	29 (64,4%)	p=0,666
	3200–4000 мг	5 (11,1%)	4 (8,9%)	p=1,000
	4080–5000 мг	6 (13,3%)	3 (6,7%)	p=0,485
	>5000 мг	8 (17,8 %)	9 (20%)	p=1,000
	Среднее значение, мг	3559,6±184,9	3495,8±208,2	p=0,819

Таблица 2

Общая выживаемость пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга

Период наблюдения	Темобел (n=45)	Темодал (n=45)	Статистическая значимость
6 мес.	88,9±4,7%	95,6±3,1%	p=0,935
12 мес.	72,7±6,7%	77,8±6,2%	
18 мес.	60,4±7,5%	44,4±7,4%	
24 мес.	48,8±8,0%	39,9±7,3%	
30 мес.	31,6±8,7%	35,2±7,2%	
36 мес.	23,7±9,5%	30,3±7,0%	
Выживаемость, медиана, мес.	20	17	

Таблица 3

Выживаемость без прогрессирования у пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиомами головного мозга

Период наблюдения	Темобел, n=45	Темодал, n=45	Статистическая значимость
6 мес.	68,9±6,9%	88,6±4,8%	p=0,814
12 мес.	51,0±7,5%	49,3±7,6%	
18 мес.	31,9±7,1%	28,2±6,9%	
24 мес.	21,3±6,4%	25,8±6,7%	
30 мес.	21,3±6,4%	20,6±6,3%	
36 мес.	21,3±6,4%	15,5±5,7%	
Выживаемость, медиана, мес.	12	11	

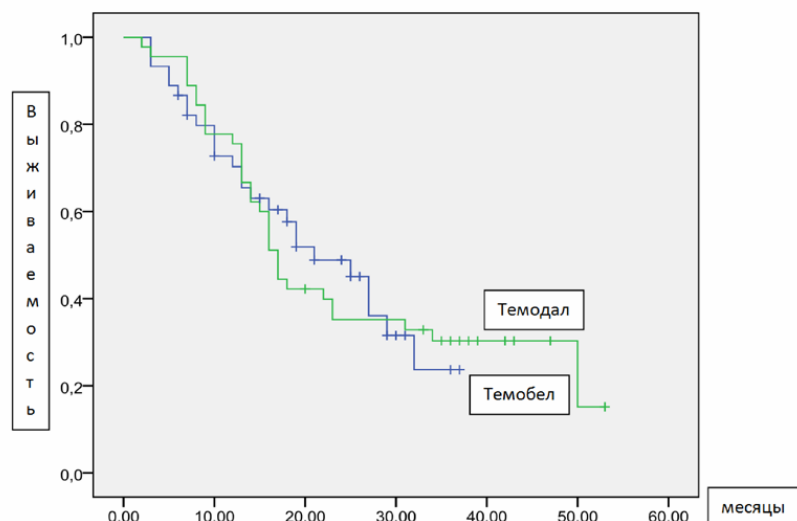


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиомами головного мозга в зависимости от используемого лекарственного средства.

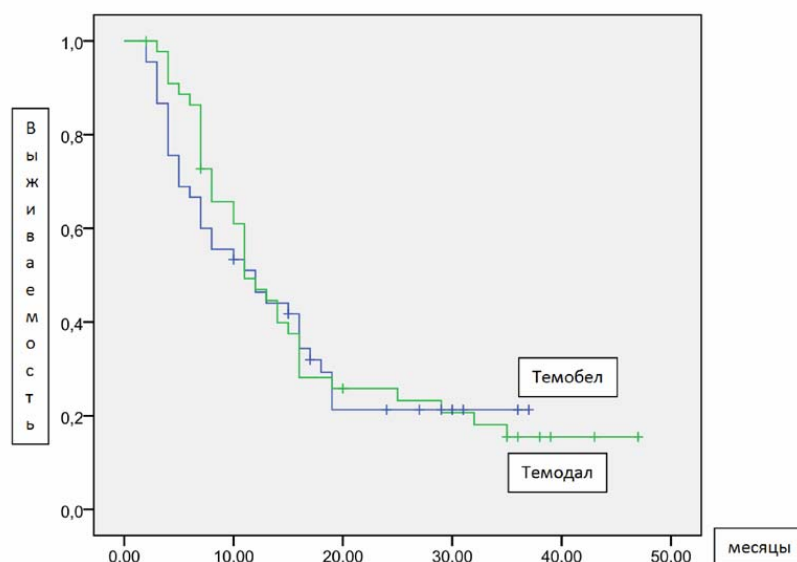


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования среди пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиомами головного мозга в зависимости от используемого лекарственного средства.

В результате проведенного в 2011–2013 гг. хирургического лечения у этих пациентов был установлен морфологический диагноз высокозлокачественной (Grade III–IV) глиальной опухоли головного мозга, причем общий клинический статус пациентов по шкале Карновского перед началом химиолучевой терапии составил $\geq 50\%$ (ECOG 0–2). После операции все они получили курс химиолучевой терапии с последующим проведением до 6 курсов адъювантной химиотерапии темозоломидом. В рамках послеоперационного курса химиолучевой терапии проведено изучение сравнительной эффективности препаратов Темобел (капсулы) производства РУП «Белмедпрепараты» (45 человек) и Темодал (капсулы) производства «Schering-Plough» (45 человек).

Конформная дистанционная химиолучевая терапия у пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга проводилась с использованием классического режима фракционирования дозы (РОД 1,8–2 Гр, СОД 50–60 Гр), диапазон СОД определялся толерантностью критических органов и тканей головного мозга, главным образом ствола мозга, хиазмы и зрительных нервов [11]. В соответствии со стандартами лечения этой категории пациентов в Республике Беларусь, до 03.2012 г. темозоломид (Темобел либо Темодал) назначался в дозе 75 мг/м^2 внутрь ежедневно (5 дней в неделю) за 1 ч до проведения сеанса лучевой терапии в первые и последние 2 недели облучения, а после 03.2012 г. – в той же дозе в течение всего курса лучевой терапии, включая вы-

ходные и праздничные дни [1; 2]. Через 3–4 недели после завершения химиотерапевтической терапии проводилось до 6 курсов химиотерапии темозоломидом в дозе 150–200 мг/м² внутрь в течение 5 дней, причем курсы повторялись каждые 28 дней. Характеристика пациентов, включенных в исследование, с учетом прогностических факторов, влияющих на результаты лечения, представлена в табл. 1.

Оценка результатов лечения в сравниваемых группах пациентов, статистически значимо не различающихся ни по одному из прогностических факторов, влияющих на выживаемость, равно как и по распределению в группы по средней и суммарной дозе темозоломида и СОД лучевой терапии ($p > 0,05$), проведена по показателям медианы выживаемости, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Общая выживаемость рассчитывалась от даты операции до даты смерти, либо даты последнего наблюдения, если оно еще продолжалось на время оценки результатов.

Выживаемость без прогрессирования рассчитывалась от даты операции до даты регистрации прогресса заболевания, даты последнего наблюдения (если прогрессирования заболевания не было, и пациент продолжал наблюдаться) либо даты смерти пациента, если дату прогрессирования точно установить не удалось.

Статистический анализ выполнен на основании данных выживаемости канцеррегистра Республики Беларусь с применением статистической программы SPSS Statistics v. 17.

Результаты и обсуждение

В период оценки результатов лечения продолжали наблюдаться 37 из 90 (41,1 %) пациентов, среди которых 22 (48,9 %) в послеоперационном периоде получали Темобел и 15 (33,3 %) – Темодал ($p = 0,282$). Данные общей выживаемости пациентов и выживаемости без прогрессирования представлены в табл. 2 и 3 и рис. 1 и 2.

Учитывая небольшие сроки наблюдения и невозможность вследствие этого определения медианы выживаемости у пациентов с анапластической астроцитомой (Grade III; более половины па-

циентов на период анализа данных живы), дополнительно были оценены показатели выживаемости у пациентов с глиобластомой (Grade IV). Медиана выживаемости, 6-, 12-, 18-, 24-, 30- и 36-месячная общая выживаемость при использовании в схеме комбинированного лечения глиобластом препарата Темобел составила 19 мес., $88,2 \pm 5,5\%$, $72,9 \pm 7,7\%$, $59,4 \pm 8,8\%$, $26,1 \pm 11,1\%$, $26,1 \pm 11,1\%$ и $21,4 \pm 11,8\%$, а препарата Темодал – 16 мес., $94,0 \pm 4,0\%$, $70,6 \pm 7,8\%$, $32,4 \pm 8,0\%$, $23,5 \pm 7,3\%$, $23,5 \pm 7,3\%$ и $17,2 \pm 6,6\%$ соответственно ($p = 0,262$). В то же время, медиана выживаемости без прогрессирования и 6-, 12-, 18-, 24-, 30- и 36-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания при использовании препаратов Темобел и Темодал составила 11 мес., $64,7 \pm 8,2\%$, $49,8 \pm 8,6\%$, $30,1 \pm 8,1\%$, $15,2 \pm 6,7\%$, $15,2 \pm 6,7\%$, $15,2 \pm 6,7\%$ и 11 мес., $84,8 \pm 6,2\%$, $41,3 \pm 8,7\%$, $15,9 \pm 6,5\%$, $12,7 \pm 5,9\%$, $9,5 \pm 5,2\%$, $3,2 \pm 3,1\%$ соответственно ($p = 0,479$).

Как следует из представленных данных, при использовании в схеме комбинированного лечения препаратов темозоломида производства РУП «Белмедпрепараты» и фирмы «Schering-Plough», статистически значимых различий в трехлетней выживаемости не было получено ни при лечении пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга вообще, ни при лечении пациентов с глиобластомой в частности.

Заключение

Таким образом, на основании оценки результатов проведенного открытого ретроспективного сравнительного исследования клинической эффективности лекарственных средств Темобел (капсулы) производства РУП «Белмедпрепараты» и Темодал (капсулы) производства «Schering-Plough» в комплексном лечении пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга, статистически значимых различий в медиане выживаемости, 3-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания не установлено.

Литература

1. Аверкин Ю.И., Антоненкова Нина Н., Антоненкова Нат.Н. и др. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / под ред. И.В. Залуцкого, Э.А. Жаврида // Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 80 от 09 февраля 2007 г. – Минск, 2007. – 509 с.
2. Аверкин Ю.И., Антоненкова Нина Н., Антоненкова Нат.Н. и др. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / Под редакцией О.Г. Суконко, С.А. Красного // Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 258 от 11 марта 2012 г. – Минск, 2012. – 508 с.
3. Бычковский П.М., Юркитович Т.Л., Адамчик Д.А. и др. Фармацевтические субстанции и готовые лекарственные формы, разработанные в НИИ ФХП БГУ и производимые на УНП РУП «Унитехпром БГУ» // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 15.

4. Короткевич Е.А., Жуковец А.Г., Киселева А.Е., Терехов В.С. Внутрочерепные опухоли (эпидемиология, диагностика, лечение). – Минск, 2012. – 160 с.
5. Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных // Нейрохирургия. – 2005. – № 4. – С. 41–7.
6. Поддубная И.В. Новый век – новые возможности химиотерапии: темодал в лечении злокачественных опухолей // Современная онкология. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 12–5.
7. Ahlbom A., Rodvall Y. Brain tumor trends // Lancet. – 1989. – 2. – P. 1272–3.
8. Bartek J.Jr., Ng K., Bartek J. et al. Key concepts in glioblastoma therapy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2012. – 83(7). – P. 753–60.
9. Bouchard P. Results of biopsy high-grade gliomas after high-dose radiotherapy // Am. J. Clin. Oncol. – 2000. – 22(1). – P. 22–33.
10. Davis D.L., Ahlbom A., Hoel D., Percy C. Is brain cancer mortality increasing in industrial countries? // Am. J. Ind. Med. – 1991. – 19(4). – P. 421–31.
11. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1991. – 21(1). – P. 109–22.
12. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010 // CA Cancer J. Clin. – 2010. – 60(5). – P. 277–300.
13. Laperriere N., Zuraw L., Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review // Radiother. Oncol. – 2002. – 64(3). – P. 259–73.
14. Mehta M.P., Buckner J.C., Sawaya R., Cannon G. Neoplasms of the central nervous system / Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th edition / V.T. De Vita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg (Eds.). – Lippincott Williams&Wilkins, 2008. – P. 1993–5.
15. Shugg D., Allen B.J., Blizzard L. et al. Brain cancer incidence, mortality and case survival: observations from two Australian cancer registries // Int. J. Cancer. – 1994. – 59(6). – P. 765–70.
16. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // Lancet Oncol. – 2009. – 10(5). – P. 459–66.
17. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // N. Engl. J. Med. – 2005. – 352(10). – P. 987–96.
18. Weller M., van den Bent M., Hopkins K. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma // Lancet Oncol. – 2014. – 15(9). – P. 395–403.
19. Wen P.Y., Kesari S.N. Malignant gliomas in adults // Engl. J. Med. – 2008. – 359(8). – P. 492–507.